

Menaces d'accouchement prématuré : utilisation de la nifédipine à Conakry, Guinée

Sy T, Diallo FB, Diallo Y, Camara MK, Diallo A, Cissoko M, Lontsi GR, Diallo MS

Service de gynécologie-obstétrique, CHU Ignace Deen, Conakry, Guinée

Med Trop 2010 ; **70** : 141-144

RÉSUMÉ • Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité des inhibiteurs calciques en l'occurrence la nifédipine dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré (MAP) dans notre contexte de travail, compte tenu de son coût par rapport aux bêtamimétiques classiquement utilisés à cet effet. L'étude était prospective, de type descriptif, d'une durée de six mois, au service de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital National Ignace Deen du CHU de Conakry. Les gestantes dont le terme de grossesse était compris entre 28 et 33 semaines d'aménorrhée (SA) plus six jours, hospitalisées pour MAP ou pour un autre diagnostic mais ayant eu une MAP au cours de leur séjour hospitalier, et n'ayant aucune contre indication à la tocolyse par la nifédipine ont été retenues. 42 cas de MAP ont été inclus. Après utilisation de la nifédipine, dans 86,8 % des cas la grossesse a été prolongée au-delà de 48 heures après la première prise, alors qu'on a observé 5 cas d'échec dont un a conduit à un changement de tocolytique et 4 à un accouchement en moins de 48 heures après le début du traitement. Dans 68 % des cas 90 mg de nifédipine ont suffi pour arrêter les contractions utérines dans les 48 heures. Dans 39,5 % des cas aucun effet secondaire n'a été observé, dans les autres cas les effets secondaires concernaient les vertiges (39,5 %) et céphalées (18,4 %). Le terme moyen d'accouchement a été de 36 SA + 5 jours avec un gain en moyenne de 6,2 semaines de grossesse. 30,5 % des nouveau-nés avaient un score d'Apgar abaissé à la naissance et 69,5 % un score normal. Un seul cas de décès néonatal (2,8 %) a été enregistré. La nifédipine peut être utilisée comme tocolytique dans les pays à ressources limitées compte tenu de son efficacité, de son coût et des effets secondaires presque négligeables qu'elle peut entraîner. Les efforts doivent être entrepris pour la promotion de son utilisation dans la pratique obstétricale de notre pays.

MOTS-CLÉS • Menace d'accouchement prématuré. Nifédipine. Tocolyse. Guinée-Conakry.

MANAGEMENT OF PRE-TERM LABOR: USE OF NIFEDIPINE IN CONAKRY, GUINEA

ABSTRACT • This purpose of this prospective and descriptive study was to evaluate the utility of a calcium-channel inhibitor, i.e. nifedipine, for management of preterm labor in our work setting in terms of safety and cost-effectiveness in comparison with betamimetics classically used for this indication. Study was carried out over a six-month period in the department of Gynecology-Obstetrics Department of Ignace Deen National Hospital in Conakry, Guinea. Pregnant women meeting the following criteria were included: 28 to 33 weeks of amenorrhea, six days of hospitalization either for preterm labor or for another diagnosis that was associated with the occurrence of preterm labor during hospitalization, and absence of contraindications for tocolysis using nifedipine. A total of 42 women were included. Pregnancy was extended for more than 48 hours after the first dose of nifedipine in 86.8% of cases. Administration of nifedipine failed in 5 cases including one case in which it was necessary to change the tocolytic and 4 cases in which delivery occurred less than 48 hours after the first dose of nifedipine. In 68% of cases, 90 mg of nifedipine were sufficient to stop uterine contractions within 48 hours. In 39.5% of cases, no side effects were observed. Adverse effects in the other cases were dizziness (39.5%) and headache (18.4%). The mean term of delivery was 36 weeks \pm 5 days of amenorrhea with a mean extension of 6.2 weeks. Apgar score was low in 30.5% of the newborns and normal in 69.5%. One newborn (2.8%) died. The results of this study indicate that nifedipine is an effective, economical and safe drug for tocolysis and that it can be used as an alternative to betamimetics in countries with limited resources. An information campaign is needed to promote use of nifedipine as a tocolytic in obstetrical facilities of our country.

KEY WORDS • Preterm labor. Nifedipine. Tocolytic. Guinea-Conakry.

Les tocolytiques, traitement visant à arrêter ou diminuer les contractions utérines n'ont qu'une action symptomatique (1, 2) et ils demeurent l'approche curative de première intention dans la prise en charge des MAP (3). La gamme est large : β mimétiques, sulfate de magnésium, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antispasmodiques et inhibiteurs calciques (4). La tocolyse classique par les bêtamimétiques a de nombreuses contre-indications maternelles et s'accompagne d'effets secondaires fréquents et parfois d'accidents maternels graves : œdème aigu du poumon, troubles du rythme cardiaque voire exceptionnellement décès maternel (5). Le choix du traitement de première intention dépend des équipes et du type de la menace d'accouchement prématuré (MAP). L'atosiban, inhibiteur de l'ocytocine, dont la spécificité et l'efficacité a été démontrée (6, 7) a reçu l'autorisation de mise sur le marché dans certains pays pour le traitement des MAP, mais n'est pas disponible dans

notre pays et son coût est très élevé. C'est pour cela que de plus en plus d'équipes choisissent en première intention les inhibiteurs calciques. Ceux-ci ont un effet tocolytique démontré (8) avec peu d'effets maternels.

Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité de ces inhibiteurs calciques en l'occurrence la nifédipine dans le traitement de la MAP dans notre contexte de travail compte tenu de son coût par rapport aux bêtamimétiques classiquement utilisés à cet effet et proposer une recommandation pour la prise en charge des MAP par la nifédipine dans notre contexte de travail.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective, de type descriptif, d'une durée de six mois, allant du 1^{er} septembre 2007 au 29 février 2008. Le service de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital National Ignace Deen du CHU de Conakry a servi de cadre à cette étude. Ce ser-

• Correspondance : sytelly@yahoo.fr

• Article reçu le 16/01/2009, définitivement accepté le 27/10/2009.

vice est l'un des deux centres de référence de niveau III du pays et reçoit des patientes des structures sanitaires de base de la ville de Conakry et des préfectures environnantes.

Ont été incluses dans l'étude, les gestantes dont le terme de grossesse était compris entre 28 et 33 semaines d'aménorrhées (SA) plus six jours, hospitalisées pour MAP ou pour un autre diagnostic mais ayant eu une MAP au cours de leur séjour hospitalier, et n'ayant aucune contre indication à la tocolyse par la nifédipine (hypotension artérielle : TA <9/6 cm Hg, pathologies fœtales associées : souffrance fœtale aiguë (SFA), malformations fœtales). La menace d'accouchement prématuré (MAP) a été diagnostiquée en présence de contractions utérines (CU) fréquentes (1 CU toutes les 5 à 10 mn) et régulières associées à des modifications cervicales significatives (ou une rupture des membranes). La longueur du col n'a pas été prise en compte, le service ne disposant pas d'échographe avec une sonde vaginale. La gravité de la MAP a été appréciée par l'indice de menace d'accouchement prématuré de Baumgarten, qui prend en compte la régularité des contractions utérines, l'intégrité des membranes, la métrorragie et la dilatation du col. Le bilan initial comprenait la numération formule sanguine, la goutte épaisse, l'examen cytobactériologique des sécrétions vaginales et des urines.

Les grossesses multiples autres que gémellaires, une pathologie fœtale associée, les gestantes hospitalisées pour MAP ayant reçu la nifédipine, mais n'ayant pas accouché dans le service ont été exclues de l'étude.

La tocolyse de première intention a été réalisée selon le protocole suivant :

- une dose de 30 mg (3 comprimés) par voie orale en décubitus latéral gauche avec surveillance de la TA, des contractions utérines et du rythme cardiaque fœtal ;
- une dose de 20 mg de nifédipine, deux heures après, si les contractions utérines persistent ;
- la persistance des contractions trois heures après la deuxième administration impose une modification de la tocolyse par utilisation de salbutamol en perfusion, malgré le risque majoré d'œdème aigu des poumons (OAP) lié à ce produit ;
- si les contractions disparaissent, poursuite du traitement par 10 mg de nifédipine toutes les 8 heures pendant 48 heures ;
- en cas de MAP sévère et modérée, deux injections de 12 mg de bétaméthasone en IM à 24 heures d'intervalle ont été administrées ;
- si les contractions utérines réapparaissent, reprendre le traitement initial.

Les variables recueillies étaient les suivantes : l'âge, la parité, le statut matrimonial, la profession, les antécédents maternels, l'âge gestationnel, le type de grossesse, le mode d'accouchement, les pathologies associées, le score de Baumgarten, l'efficacité tocolytique, l'évolution clinique, les effets secondaires, le délai de prolongement de la grossesse et le pronostic fœtal à la naissance.

Le travail a été approuvé et autorisé par le comité d'éthique du Ministère de la Santé Publique.

L'analyse statistique des données a été effectuée par le logiciel Epi Info 2000 version 1.1.2

Résultats

Au cours de la période d'étude sur 1 260 accouchements survenus dans le service, nous avons colligé 42 cas de MAP soit une fréquence de 3,3%. Quatre patientes ont été perdues de vue.

L'âge moyen de nos gestantes était de 25,9 ans avec des extrêmes de 18 et 36 ans. Les tranches d'âge de 15-19 ans et 35 - 39 ans ont été les plus représentées avec respectivement 29 et 34,2% des patientes. Les ménagères (42,2%), mariées (65,8%) et paucipares (2-4 accouchements) 34,2%, étaient les plus exposées à la pathologie. La MAP survenait le plus souvent entre 30 et 33 semaines de grossesse (76,4%) et volontiers sur les grossesses uniques (92,1%). Les gestantes n'avaient pas d'antécédents particuliers dans 71,1% des cas, mais nous avons retrouvé 9 cas d'antécédents de MAP (23,7%) et 2 cas d'avortement (5,2%). La MAP était souvent associée au paludisme (18,4%) et aux infections urinaires (15,8%), mais dans la moitié des cas elle n'était associée à aucune pathologie. Dans 47,3% des cas l'indice de MAP de Baumgarten était de gravité moyenne, dans 34,2% des cas, légère et dans 18,5% des cas, sévère.

Dans 86,8% des cas la grossesse a été prolongée au-delà de 48 heures après la première prise de nifédipine, alors qu'on a observé 5 cas d'échec dont un a conduit à un changement de tocolytique et 4 ont conduit à un accouchement en moins de 48 heures après le début du traitement. Dans 68% des cas, 90 mg de nifédipine ont suffi pour arrêter les contractions utérines dans les 48 heures, alors que dans 18,4% des cas des doses plus importantes (120-150 mg) ont été nécessaires dans un délai plus long. Dans 39,5% des cas aucun effet secondaire n'a été observé après administration de la nifédipine ; dans les autres cas les effets secondaires concernaient les vertiges (39,5%) et céphalées (18,4%). Dans 57,6% de cas, l'accouchement a eu lieu après la 37^e SA et le terme moyen d'accouchement a été de 36 SA + 5 jours avec un gain en moyenne de 6,2 semaines de grossesse.

Sur les 33 cas de réussite de tocolyse, 27 (81,8%) ont accouché par voie basse dont un cas après un déclenchement du travail par misoprostol pour terme dépassé, et 6 (18,2%) ont nécessité une césarienne.

30,5% des nouveau-nés avaient un score d'Apgar abaissé (<7) à la naissance et 69,5% un score normal. Le poids moyen à la naissance était de 2 550 g. 44,4% des nouveau-nés étaient de faible poids de naissance ce qui a nécessité le transfert de 9 d'entre eux. Un décès (2,8%) de nouveau-né a été enregistré. Le score d'Apgar abaissé était associé le plus souvent à la prématurité (42,4%) et à l'infection après rupture prématurée des membranes (49,2%).

Discussion

Caractéristiques épidémiologiques

Ce travail montre que la fréquence de la MAP n'a pas beaucoup évolué dans notre pays, car une étude faite sur l'épidémiologie de la MAP en 2000 dans un hôpital de même niveau a retrouvé une fréquence de 3,39% (9).

Plusieurs auteurs ont trouvé dans leurs études une moyenne d'âge similaire à celle de notre série (25,9 ans)(10-12). Mais Cararach *et al.* (dans leur étude randomisée nifédipine *versus* ritodrine au cours de la prise en charge des MAP en 2006 en Espagne) avaient trouvé une moyenne d'âge de 26,9 ans, supérieure à celle de notre étude (13). La moyenne d'âge de notre étude, pourrait être en relation avec le nombre de femmes en couple à cet âge dans notre pays (14). Dans la littérature, un âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans exposerait les gestantes aux MAP (15).

Les ménagères avec 42,2% ont constitué près de la moitié des femmes dans notre série. Cette prédominance pourrait être liée,

d'une part aux travaux ménagers effectués par ces dernières, et d'autre part, à leur analphabétisme dans la majorité des cas, car elles ont peu d'informations sur l'hygiène de la grossesse.

La faible taille de notre échantillon ne nous permet pas de prendre la parité comme facteur discriminatoire de la répartition de la MAP. Ali Akbar *et al.* (10), dans leur étude sur l'efficacité de la nifédipine dans la prise en charge des MAP en Iran, ont retrouvé une prédominance de 50,9 % de primipares. Tandis que d'autres auteurs, ont retrouvé une fréquence relativement élevée des nullipares hospitalisées pour MAP (16, 9, 17).

Clinique

La prédominance de la MAP entre 30 et 35 SA est retrouvée dans le travail de Bekkari Y *et al.* (56,3 %) (9). Notre moyenne d'âge gestationnel est identique aux 32,23 SA retrouvées par Janky *et al.* (11) et Cararach V *et al.* (13), et nettement supérieure aux 28 SA de la série de Papatsonis *et al.* (17). L'importance de la grossesse gémellaire dans la survenue de la MAP évoquée dans certaines études, 17 % dans l'étude de Bekkari *et al.* (16), n'a pas été retrouvée dans notre série.

Si dans notre série la part des antécédents d'accouchements prématurés était importante dans la survenue d'une nouvelle MAP, dans d'autres, cette part est pratiquement négligeable, 5 % dans la série de Laohapojanart *et al.* (18). Des pathologies étaient associées à la MAP dans la moitié de nos cas, avec une prédominance pour le paludisme (18,4 %). Dans l'étude de Janky *et al.* (11) les infections urinaires (16,7 %) étaient plus fréquemment associées à la MAP. Cette tendance s'expliquerait par l'endémicité du paludisme dans la zone de réalisation de l'étude. Des données de la littérature placent les infections au 1^{er} rang de pathologies associées à la MAP, bien que les 2/3 des accouchements prématurés surviennent sans cause évidente (11).

Dans presque la moitié des cas, nos patientes avaient un score de Baumgarten de gravité moyenne. Dans la série de Janky *et al.* (11) cette proportion est plus importante (73,3 %).

Ceci s'expliquerait par le fait que c'est très souvent à ce stade de gravité moyenne que les gestantes poussées par les signes d'appels (douleurs abdomino-pelviennes, écoulement sanglant ou non) étaient vues en consultation.

Efficacité

L'efficacité tocolytique de la nifédipine est ainsi établie dans plusieurs études, qui avec des protocoles semblables ou différents du notre ont eu des résultats superposables (10, 16, 18, 19). La dose minimale reçue au bout de 48 heures a été de 90 mg dans 78,8 % des cas et elle fut comprise entre 120 et 150 mg dans 21,2 %. Pour une dose plus faible le taux de succès dans notre série (86,8 %) était supérieur à celui de Janky *et al.* (11) où la dose administrée était de 420 mg pour un taux de réussite de 63,33 %. Les fortes doses de nifédipine (20 mg toutes les 30 minutes) ne semblent pas avoir un avantage sur les faibles doses (10 mg toutes les 15 minutes) dans la disparition des contractions utérines dans les premières 48 heures (20).

Les effets secondaires rencontrés au cours de notre étude à type de vertiges et céphalées, résulteraient de l'effet hypotenseur connu de la nifédipine. La position de décubitus latéral gauche permet de mieux les gérer et surtout d'améliorer les échanges utéro-placentaire. Aucun effet secondaire majeur conduisant à un arrêt du traitement n'a été signalé. Cependant, un cas d'œdème aigu du pou-

mon chez une gestante de 37 ans a été rapporté dans une étude réalisée au Liban (21).

Si dans notre série le terme moyen d'accouchement a été de 36 SA + 5 jours avec un gain en moyenne de 6,2 semaines, dans la plupart des études le terme moyen est plus bas : 33,4 SA dans la série de Papatsonis *et al.* (17), 34,3 SA, dans celle de Ali Akbar *et al.* (10) et 34,5 SA dans celle de Laohapojanart N *et al.* (18).

Dans notre étude comme dans celle de Van Der Water *et al.*, l'accouchement par voie basse a été la règle (22). Mais dans la série de Nguon *et al.* (23) l'accouchement par cette voie n'a été pratiqué que dans 61 % des cas.

Pronostic fœtal

Le score d'Appgar à la première minute était supérieur ou égal à 7 dans 69,5 % de cas. Il était même nettement supérieur dans certaines études (17, 24). Ces résultats seraient en rapport d'une part avec le gain en terme de prolongation de la grossesse obtenue et d'autre part avec la corticothérapie anténatale réalisée en cas de MAP de gravité sévère. Le poids moyen des nouveaux nés était supérieur à ceux retrouvés par Papatsonis *et al.* (10) et par Ali Akbar *et al.* (17) (respectivement 2 120 g et de 2 002 g). Mais ces résultats sont inférieurs à ceux de Bekkari. Y *et al.* (16) qui ont trouvé un poids moyen de 2 899 grammes. Ce poids moyen serait étroitement lié à la moyenne d'âge gestationnelle à l'accouchement qui a été de 36 SA + 5 jours, ceci réduisant le risque de naissance d'enfant de faible poids.

La mortalité périnatale était négligeable (soit 3,3 %). Le seul décès a été enregistré au 7^e jour du post partum à 30 SA chez une mère immunodéprimée qui avait un paludisme et une infection urinaire. Papatsonis *et al.* (17) ont quant à eux retrouvé un taux de 7 % de mortalité périnatale dans leur série. Laohapojanart N *et al.* (18) n'ont pas enregistré de décès de nouveau-nés au cours de leur étude. L'âge gestationnel est un facteur déterminant du pronostic de l'accouchement prématuré. L'utilisation de tocolytiques efficaces ne doit pas occulter la nécessité d'un traitement étiologique.

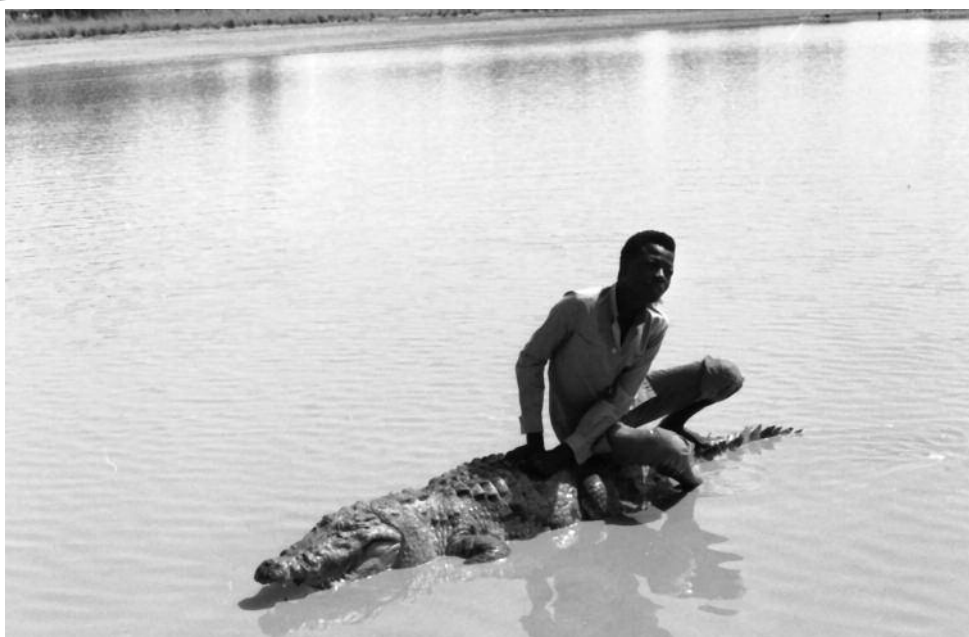
Conclusion

La nifédipine est un tocolytique qui peut être utilisé dans les pays à ressources limitées compte tenu de son efficacité, de son coût et des effets secondaires presque négligeables qu'elle peut entraîner. Une étude sur une plus grande série serait nécessaire pour confirmer nos résultats. Les efforts doivent être entrepris pour la promotion de son utilisation dans la pratique obstétricale de notre pays.

Références

1. Carbone B. Menace d'accouchement prématuré : Etiologie, diagnostic, principes du traitement. *Rev Prat* 2000 ; 50 : 2067-71
2. D'Ercole C, Bretelle F, Shojai R, Desbriere R, Boublil L. Tocolyse : indications et contre-indications : Quand commencer ? Comment arrêter ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002 ; 31 : 5S84-5S95.
3. Guitteau C, Barbault Foucher S, Sfeir N, Taylor S, Preaux N. Tractocile dans les menaces d'accouchement prématuré : Bilan de son utilisation sur un an et demi. <http://www.snphpu.org/docs/infos/docs/20060328>
4. Papiernik E, Cabrol D, Pons JC. Obstétrique. Flammarion Médecine-science ed, Paris, 1995.
5. Carbone B, Tsatsaris V. Menace d'accouchement prématuré : quels tocolytiques utiliser ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002 ; 31 : 5S96-5S104.

6. Helmer H, Brunbauer M, Rohrmeister K. Exploring the role of Tractocile in everyday clinical practice. *BJOG* 2003; 110 : 113-5
7. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Feigin M *et al*. Double-blind randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor : a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 : 1191-9
8. Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifédipine) to suppress preterm labor. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93 : 933-7
9. Diallo AB. Menace d'accouchement prématuré : aspect épidémiologique et thérapeutique au service de gynécologie obstétrique du CHU DONKA. Thèse de doctorat en médecine, UGANC, 2003
10. Taherian AA, Dehdar P. Comparison of efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in treatment of preterm labor. *J Research Med Sciences* 2007; 12 : 136-42
11. Janky E, Leng JJ, Cormier P, Salamon R, Meynard J. Etude randomisée de traitement de la menace d'accouchement prématuré : nifédipine versus ritodrine *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19 : 478-82
12. Longo M, Jain V, Vedernikov YP, Hankins GD, Garfield RE, Saade GR. Effects of L-type Ca(2+)-channel blockade, K(+)(ATP)-channel opening and nitric oxide on human uterine contractility in relation to gestational age and labour. *Mol Hum Reprod* 2003; 9 : 159-64
13. Cararach V, Palacio M, Martinez S, Deulofeu P, Sanchez M, Cobo T, *et al*. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127 : 204-8
14. Diallo MB, Danfaca F, Berete M *et al*. Enquête Démographique et de Santé (EDS III). Direction Nationale de la Statistique. Ministère du plan. Conakry - Guinée. ORC Macro, Calverton, Maryland, USA avril 2006
15. Houfflin-Debargé V, Subtil D, Puech F. Menace d'accouchement prématuré : étiologie, diagnostic, principes du traitement. *Rev Prat* 1998; 48 : 571-5
16. Bekkari Y, Lucas J, Beillat T, Chéret A, Dreyfus M. Tocolyse par la nifédipine. Utilisation en pratique courante. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33 : 483-7
17. Papatsonis DN, Kok JH, van Geijn HP, Bleker OP, Adèr HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol* 2000; 95 : 477-81
18. Laohapojanart N, Soorapan S, Wacharaprechanont T, Ratanajamit C. Safety and efficacy of oral nifedipine versus terbutaline injection in preterm labor. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 : 2461-9
19. Maitra N, Christian V, Kasvishavar A. Tocolytic efficacy of nifedipine versus ritodrine in preterm labor. *Int J Obstet Gynaecol Obstet* 2007; 97 : 147-8
20. Nassar AH, Abu-Musa AA, Awwad J, Khalil A, Tabbara J, Usta IM. Two dose regimens of nifedipine for management of preterm labor: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2009; 26 : 575-81
21. Abbas OM, Nassar AH, Kanj NA, Usta IM. Acute pulmonary edema during tocolytic therapy with nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 : e3-4
22. Van De Water M, Kessel ET, De Kleine MJ, Oei SG. Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns : a randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 : 340-5.
23. Nguon B, Zupan-Simunek V, Audibert F, Preaux N. Tocolyse par les inhibiteurs calciques et hémorragie intraventriculaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007; 36 : 287-92.
24. Maitra N, Christian V, Verma RN, Desai VA. Maternal and fetal cardiovascular side effects of nifedipine and ritodrine used as tocolytics. *J Obstet Gynecol India* 2007; 57 : 131-4.



La mare aux caïmans près de Ouagadougou © Bourrel P